

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

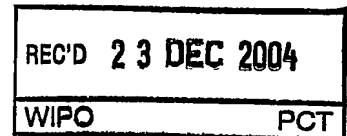
04.11.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年11月 7日

出願番号  
Application Number: 特願2003-378470  
[ST. 10/C]: [JP 2003-378470]



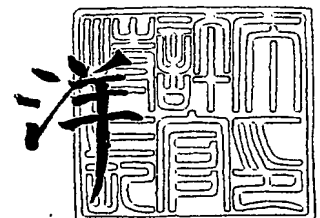
出願人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004年12月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 B03229  
【提出日】 平成15年11月 7日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 9/20  
A61K 31/4184

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府池田市呉服町 6-12  
【氏名】 菅谷 真佐江

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台 2丁目 2-20-204  
【氏名】 小山 博義

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府茨木市白川 2丁目 6-11  
【氏名】 濱口 直

【特許出願人】  
【識別番号】 000002934  
【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100114041  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】  
【識別番号】 100106323  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 005142  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 9909276  
【包括委任状番号】 0203423

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

酸に不安定な活性成分と、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも 1 種の成分を含有するチュアブル錠。

## 【請求項 2】

水溶性の高い塩基性添加物を更に含有する請求項 1 記載のチュアブル錠。

## 【請求項 3】

酸に不安定な活性成分と、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも 1 種の塩基性物質を含有する群と、酸に不安定な活性成分を含有せず、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも 1 種の成分を含有する群とに群分けされた請求項 1 記載のチュアブル錠。

## 【請求項 4】

水溶性の高い塩基性添加物を酸に不安定な活性成分を含有しない群に更に含有する請求項 3 記載のチュアブル錠。

## 【請求項 5】

腸溶性被覆を施していない製剤である請求項 1 記載のチュアブル錠。

## 【請求項 6】

酸に不安定な活性成分がプロトンポンプインヒビター (PPI) である請求項 1 記載のチュアブル錠。

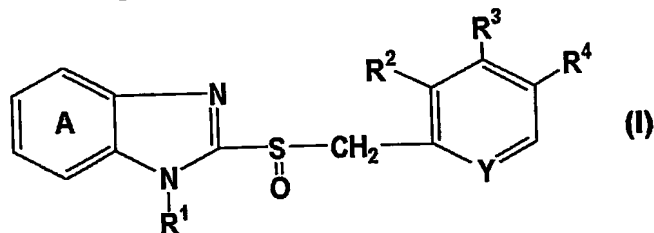
## 【請求項 7】

PPI がベンツイミダゾール系化合物である請求項 6 記載のチュアブル錠。

## 【請求項 8】

ベンツイミダゾール系化合物が式 (I) :

## 【化 1】



〔式中、環 A は置換基を有していてもよいベンゼン環、 $R^1$  は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、および Y は窒素原子または CH を示す〕で表される化合物またはその光学活性体あるいはその塩である請求項 7 記載のチュアブル錠。

## 【請求項 9】

ベンツイミダゾール系化合物が、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾールまたはそれらの光学活性体あるいはそれらの塩である請求項 7 記載のチュアブル錠。

## 【請求項 10】

PPI がイミダゾピリジン系化合物である請求項 6 記載のチュアブル錠。

## 【請求項 11】

イミダゾピリジン系化合物がテナトプラゾールまたはその光学活性体あるいはそれらの塩である請求項 10 記載のチュアブル錠。

## 【請求項 12】

アルカリ土類金属の炭酸塩が、炭酸カルシウムまたは炭酸マグネシウムである請求項 1 記載のチュアブル錠。

## 【請求項 13】

金属酸化物および金属水酸化物が、それら金属酸化物および金属水酸化物の 1 % (W/W) 水溶液または 1 % (W/W) 水懸濁液の pH が 8.0 以上を示す金属酸化物および金属水酸化物である請求項 1 記載のチュアブル錠。

【請求項 14】

酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲルおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群から選ばれる少なくとも 1 種の金属酸化物を含有する請求項 1 記載のチュアブル錠。

【請求項 15】

水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸マグネシウムと炭酸カルシウムの共沈物および水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムの共沈物からなる群から選ばれる少なくとも 1 種の金属水酸化物を含有する請求項 1 記載のチュアブル錠。

【請求項 16】

水溶性の高い塩基性添加物がトロメタモール、コハク酸二ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二カリウムまたは L-アルギニンである請求項 2 および 4 記載のチュアブル錠。

【請求項 17】

炭酸カルシウムを含有する請求項 1 記載のチュアブル錠。

【請求項 18】

酸化マグネシウムを含有する請求項 1 記載のチュアブル錠。

【請求項 19】

水酸化マグネシウムを含有する請求項 1 記載のチュアブル錠。

【請求項 20】

炭酸カルシウムと酸化マグネシウムおよび／または水酸化マグネシウムを含有する請求項 1 記載のチュアブル錠。

【請求項 21】

ベンツイミダゾール系化合物 1 重量部に対し、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも 1 種の成分を 0.1 ~ 1500 重量部含有する請求項 7 記載のチュアブル錠。

【書類名】明細書

【発明の名称】固形製剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、固形製剤、さらに詳しくは、酸に不安定な活性成分、特に、抗潰瘍剤として有用なベンツイミダゾール系化合物のような酸に不安定な活性成分を含有する医薬用固形製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール等のベンツイミダゾール系化合物のプロトンポンプインヒビター（以下PPIと称することがある）およびテナトプラゾール等のイミダゾピリジン系化合物のPPIは、胃酸分泌抑制作用や胃粘膜防御作用等を有していることから消化性潰瘍治療剤として、広く使用されている。

しかし、これらの化合物の安定性は悪く、湿度、温度、光に対して不安定である。特に、酸に対して不安であり、水溶液あるいは懸濁液では、pHが低くなるに従って、極めて不安定となる。

また、製剤すなわち、錠剤、散剤、細粒剤、カプセル剤等での安定性は、化合物単独以上に製剤処方中の他成分との相互作用が強いため不安定となり、製造時および保存時に着色変化あるいは分解が観察される。これらを安定化するために、特開昭62-277322号では医薬用固形組成物用のマグネシウムおよび／またはカルシウム等の塩基性無機塩からなる安定化剤を配合した後、腸溶性の被覆を施した腸溶性顆粒剤あるいは腸溶性細粒剤等が開示されている。

しかし、このような腸溶性の製剤を製造するためには、あらかじめベンツイミダゾール系化合物等PPIを含む細粒あるいは顆粒等を製造した後、腸溶性被覆を施す工程が必要となる。また、服用後消化管内で腸溶性皮膜が溶解し薬物が吸収されるまでの時間を要するため、服用初期の速やかな薬理効果が期待しにくい。

一方、米国特許5,840,737、WO 00/26185には腸溶性被覆処理を施さないオメプラゾール、あるいはランソプラゾールと重炭酸塩のアルカリ金属塩とを組み合わせる溶液、懸濁液、錠剤、カプセル剤等が開示されている。

【0003】

【特許文献1】特開昭62-277322号公報

【特許文献2】米国特許第5,840,737号公報

【特許文献3】国際公開第WO00/26185号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、プロトンポンプインヒビター（PPI）作用を有するベンツイミダゾール（ベンズイミダゾールともいう）系化合物およびイミダゾピリジン系化合物等のPPIをはじめとする、酸に不安定な活性成分を含む安定な医薬用の固形製剤、とりわけ安定なチュアブル錠を提供することを目的とする。

さらに詳しくは、本発明は、ベンズイミダゾール系化合物等のPPIにおける上記のような問題点を解消した、胃内の酸を速やかに中和させることのできる腸溶性被覆を施さない固形製剤であって、活性成分の速やかな薬理効果の発現と、小児、高齢者でも服用しやすく、小児、高齢者でも服用しやすいチュアブル錠を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らはベンズイミダゾール系化合物、イミダゾピリジン系化合物等のPPIのような酸に不安定な活性成分を含有し、胃内の酸を速やかに中和させることのできる固形製剤を提供するために鋭意検討した結果、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物をPPIなどに配合したチュアブル剤にすれば保存安定性にすぐれかつ薬理効

果の発現が速やかであることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいてさらに研究を進めた結果、本発明を完成した。

## 【0006】

すなわち、本発明は、

(1) 酸に不安定な活性成分と、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも1種の成分が配合されたチュアブル錠、

(2) 水溶性の高い塩基性添加物を更に含有する前記(1)記載のチュアブル錠、

(3) 酸に不安定な活性成分と、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも1種の塩基性物質を含有する群と、酸に不安定な活性成分を含有せず、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも1種の成分を含有する群とに群分けされた前記(1)記載のチュアブル錠、

(4) 水溶性の高い塩基性添加物を酸に不安定な活性成分を含有しない群に更に含有する前記(3)記載のチュアブル錠、

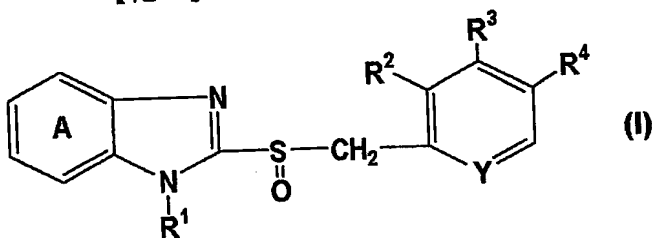
(5) 腸溶性被覆を施していない製剤である前記(1)記載のチュアブル錠、

(6) 酸に不安定な活性成分がプロトンポンプインヒビター(PPI)である前記(1)記載のチュアブル錠、

(7) PPIがベンツイミダゾール系化合物である前記(6)記載のチュアブル錠、

(8) ベンツイミダゾール系化合物が式(I)：

## 【化1】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す〕で表される化合物またはその光学活性体あるいはその塩である前記(7)記載のチュアブル錠、

(9) ベンツイミダゾール系化合物が、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾールまたはそれらの光学活性体あるいはそれらの塩である前記(7)記載のチュアブル錠、

(10) PPIがイミダゾピリジン系化合物である前記(6)記載のチュアブル錠、

(11) イミダゾピリジン系化合物がテナトプラゾールまたはその光学活性体あるいはそれらの塩である前記(10)記載のチュアブル錠、

(12) アルカリ土類金属の炭酸塩が、炭酸カルシウムまたは炭酸マグネシウムである前記(1)記載のチュアブル錠、

(13) 金属酸化物および金属水酸化物が、それら金属酸化物および金属水酸化物の1% (W/W) 水溶液または1% (W/W) 水懸濁液のpHが8.0以上を示す金属酸化物および金属水酸化物である前記(1)記載のチュアブル錠、

(14) 酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲルおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種の金属酸化物を含有する前記(1)記載のチュアブル錠、

(15) 水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸マグネシウムと炭酸カルシウムの共沈物および水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムの共沈物からなる群から選ばれる少なくとも1種の金属水酸化物を含有する前記(1)記載のチュアブル錠

(16) 水溶性の高い塩基性添加物がトロメタモール、コハク酸二ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二カリウムまたはL-アルギニンである前記(2)および(4)記載のチュアブル錠、

(17) 炭酸カルシウムを含有する前記(1)記載のチュアブル錠、

(18) 酸化マグネシウムを含有する前記(1)記載のチュアブル錠、

(19) 水酸化マグネシウムを含有する前記(1)記載のチュアブル錠、

(20) 炭酸カルシウムと酸化マグネシウムおよび/または水酸化マグネシウムを含有する前記(1)記載のチュアブル錠および

(21) ベンツイミダゾール系化合物1重量部に対し、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも1種の成分を0.1~1500重量部含有する前記(7)記載のチュアブル錠に関する。

#### 【発明の効果】

##### 【0007】

本発明の医薬固形製剤は、酸に不安定な活性成分、例えば、PPIであるベンツイミダゾール系化合物やイミダゾピリジン系化合物を含有するにもかかわらず、腸溶性被覆を施さないことから、簡単な製造法により得ることができる。また、製剤からの活性成分の初期溶出が腸溶性被覆を施した製剤より速やかとなることから、薬理作用を発現する時間を早くすることができる。さらに、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物や金属水酸化物或いは水溶性の高い塩基性添加物を配合したことにより胃中で中和され活性成分が安定化される。また本発明のチュアブル錠は小児、高齢者でも服用しやすく、噛み砕くことにより、水なしでも服用できる効果を有する。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

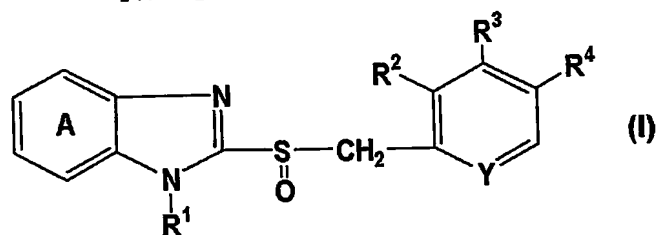
##### 【0008】

本発明における酸に不安定な活性成分は、特に限定するものではなく、胃酸に曝されると不安定になるいずれの活性成分にも適応できる。かかる酸に不安定な活性成分としては、例えば、PPI、エリスロマイシン系抗菌性化合物、セラペプターゼ、セミアルカリプロティナーゼ等のような消炎酵素剤等が挙げられる。特に、本発明はPPIに適している。このようなPPIとしては、ランソプラゾールなどのベンツイミダゾール系化合物や例えばテナトプラゾール(tenatoprazole)などのイミダゾピリジン化合物のような類縁化合物を挙げることができる。ベンツイミダゾール系化合物の具体例については後述するが、本発明はこれらに限られず、他の酸に不安定な活性成分にも同様に適用できる。

##### 【0009】

本発明で用いられるPPIであるベンツイミダゾール系化合物としては、式(I)：

##### 【化2】



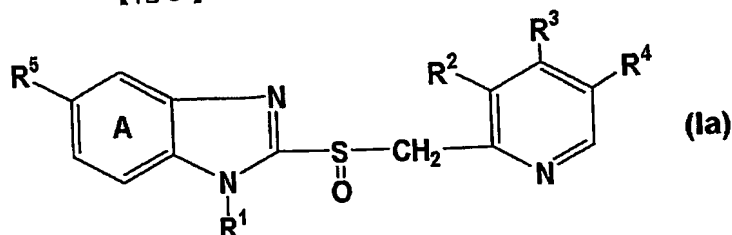
〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいアラルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す〕で表される化合物またはその塩が挙げられる。

好ましい化合物は、式(I)において、環Aが、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれた置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R<sup>1</sup>が水素原子

であり、 $R^2$  が  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、 $C_1-6$  アルコキシ- $C_1-6$  アルコキシ基またはジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基であり、 $R^3$  が水素原子、 $C_1-6$  アルコキシ- $C_1-6$  アルコキシ基またはハロゲン化されていてもよい  $C_1-6$  アルコキシ基であり、 $R^4$  が水素原子または  $C_1-6$  アルキル基であり、 $Y$  が窒素原子である化合物である。

特に好ましくは、式 (I a) :

【化 3】



〔式中、 $R^1$  は水素原子、 $R^2$  は  $C_1-3$  アルキル基または  $C_1-3$  アルコキシ基、 $R^3$  はハロゲン化されているかまたは  $C_1-3$  アルコキシ基で置換されていてもよい  $C_1-3$  アルコキシ基、 $R^4$  は水素原子または  $C_1-3$  アルキル基、 $R^5$  は、水素原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_1-3$  アルコキシ基またはピロリル基 (例えば、1-、2-または3-ピロリル基) を示す〕で表される化合物である。

式 (I a) において、 $R^1$  が水素原子、 $R^2$  が  $C_1-3$  アルキル基、 $R^3$  がハロゲン化されていてもよい  $C_1-3$  アルコキシ基、 $R^4$  が水素原子、 $R^5$  が水素原子またはハロゲン化されていてもよい  $C_1-3$  アルコキシ基である化合物が特に好ましい。

【0010】

上記式 (I) で表される化合物〔以下、化合物 (I) と称する〕中、環 A で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、カルボキシ基、アシル基、アシルオキシ基、5 ないし 10 員複素環基などが挙げられ、これらの置換基はベンゼン環に 1 ないし 3 個程度置換していてもよい。置換基の数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。これらの置換基のうち、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基などが好ましい。

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素原子などが挙げられる。なかでもフッ素が好ましい。

「置換基を有していてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、例えば、 $C_1-7$  アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル基など) が挙げられる。

「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1-6$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、 $C_1-6$  アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基等)、カルバモイル基などで例示でき、これらの置換基の数は 1 ないし 3 個程度であってもよい。置換基の数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

「置換基を有していてもよいアルコキシ基」の「アルコキシ基」としては、例えば、 $C_1-6$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ等) などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアルコキシ基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」と同様のものが例示でき、置換基の置換数も同様である。

「アリール基」としては、例えば、 $C_6-14$  アリール基 (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピフェニル、2-アンスリル基等) などが挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、例えば、 $C_6-14$  アリールオキシ基 (例えば、フェ



ニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等)などが挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、ホルミル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル基などが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」としては、 $C_1 - 6$  アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、プロピオニル基等) などが挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、 $C_1 - 6$  アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基等) などが挙げられる。

「アルキルカルバモイル基」としては、 $N - C_1 - 6$  アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル基等)、 $N, N - ジ C_1 - 6$  アルキル-カルバモイル基 (例えば、 $N, N - ジ$ メチルカルバモイル、 $N, N - ジ$ エチルカルバモイル基等) などが挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、 $C_1 - 7$  アルキルスルフィニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル基等) などが挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えば、 $C_1 - 7$  アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル基等) などが挙げられる。

「アシルオキシ基」としては、例えば、アルキルカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アルキルカルバモイルオキシ基、アルキルスルフィニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基などが挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ基」としては、 $C_1 - 6$  アルキル-カルボニルオキシ基 (例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等) などが挙げられる。

「アルコキシカルボニルオキシ基」としては、例えば  $C_1 - 6$  アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ基等) などが挙げられる。

「アルキルカルバモイルオキシ基」としては、 $C_1 - 6$  アルキル-カルバモイルオキシ基 (例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ基等) などが挙げられる。

「アルキルスルフィニルオキシ基」としては、例えば  $C_1 - 7$  アルキルスルフィニルオキシ基 (例えば、メチルスルフィニルオキシ、エチルスルフィニルオキシ、プロピルスルフィニルオキシ、イソプロピルスルフィニルオキシ基等) などが挙げられる。

「アルキルスルホニルオキシ基」としては、例えば  $C_1 - 7$  アルキルスルホニルオキシ基 (例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ基等) などが挙げられる。

「5ないし10員複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上 (例えば、1~3個) を含む5ないし10員 (好ましくは5または6員) 複素環基が挙げられ、具体例としては、2-または3-チエニル基、2-、3-または4-ピリジル基、2-または3-フリル基、1-、2-または3-ピロリル基、2-、3-、4-、5-または8-キノリル基、1-、3-、4-または5-イソキノリル基、1-、2-または3-インドリル基などが挙げられる。このうち好ましくは1-、2-または3-ピロリル基などの5または6員複素環基である。

好ましくは環Aは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_1 - 4$  アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいベンゼン環である。

#### 【0011】

$R^1$  で示される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」としては、例えば、 $C_7 - 16$  アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェネチルなどの  $C_6 - 10$  アリール  $C_1 - 6$  アルキル基等) などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアラル

「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」と同様の置換基が例示でき、置換基の数は1ないし4個程度である。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっている。置換基の数が多い場合、各置換基は同一または異なっている。置換基の数が多い場合、各置換基は同一または異なっている。

$R^1$  で示される「アシル基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「アシル基」が挙げられる。

$R^1$  で示される「アシルオキシ基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「アシルオキシ基」が挙げられる。

好ましい  $R^1$  は水素原子である。

$R^2$ 、 $R^3$  または  $R^4$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルキル基」が挙げられる。

$R^2$ 、 $R^3$  または  $R^4$  で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ基」としては、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルコキシ基」が挙げられる。

$R^2$ 、 $R^3$  または  $R^4$  で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等）、モノ- $C_{6-14}$  アリールアミノ基（例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等）、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ジ- $C_{6-14}$  アリールアミノ基（例えば、ジフェニルアミノ等）などが挙げられる。

好ましい  $R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルコキシ基、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基である。さらに好ましい  $R^2$  は  $C_{1-3}$  アルキル基または  $C_{1-3}$  アルコキシ基である。

好ましい  $R^3$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルコキシ基またはハロゲン化されているかまたは  $C_{1-3}$  アルコキシ基で置換されているかまたは  $C_{1-3}$  アルコキシ基である。

好ましい  $R^4$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基である。さらに好ましい  $R^4$  は水素原子または  $C_{1-3}$  アルキル基（特に水素原子）である。

好ましい Y は窒素原子である。

#### 【0012】

化合物 (I) の具体例としては、下記の化合物が挙げられる。

2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、2-[[[3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、2-[[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩、5-ジフルオロメトキシ-2-[[[3,4-ジメトキシ-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールなど。

これらの化合物のうち、2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（ランソプラゾール）が好ましい。

なお、上記化合物 (I) は、ラセミ体であってもよく、R-体、S-体などの光学活性体であってもよい。例えば、(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（ランソプラゾール R-体と呼ぶことがある）などの光学活性体が好ましい。

#### 【0013】

化合物 (I) の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカ

リ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、アルキルアミン（トリメチルアミン、トリエチルアミンなど）、複素環式アミン（ピリジン、ピコリンなど）、アルカノールアミン（エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなど）、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

これらの塩のうち好ましくは、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である。とりわけナトリウム塩が好ましい。

本願製剤に用いることのできる酸に不安定な活性成分として、化合物（I）あるいはその他のベンツイミダゾール系化合物のPPIやイミダゾピリジン系化合物のPPIのプロドラッグ化合物も、酸に比較的不安定であり、保存安定性を改善し、さらには胃において速やかな中和される形態の製剤にする場合には用いることができる。このようなプロドラッグとしては、例えば、WO2003-27098、米国特許4045563、米国特許6093734、米国特許5039806、WO2002/30920等に記載のプロドラッグが挙げられる。

化合物（I）は、自体公知の方法により製造でき、例えば、特開昭61-50978号、米国特許4,628,098、特開平10-195068号、WO98/21201等に記載の方法またはこれらに準じた方法により製造される。なお、光学活性な化合物（I）は、光学分割法（分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法、微生物または酵素を用いる方法など）不斉酸化などの方法で得ることができる。例えばランソプラゾールR体の場合は、WO00/78745、WO01/83473、WO01/7874およびWO02/44167記載の方法に従って製造することもできる。

本発明で用いるPPIとしては、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾールのような抗潰瘍作用を有するベンツイミダゾール系化合物およびテナトプラゾールのようなイミダゾピリジン化合物、またはそれらの光学活性体ならびにそれらの薬学的に許容される塩が好ましい。

本発明で用いられるベンツイミダゾール系化合物の配合量は、活性成分の種類、投与量にも異なるが、例えば、本発明の固形製剤1重量部に対して0.001~0.3重量部、好ましくは0.002~0.2重量部である。

#### 【0014】

本発明で用いられるアルカリ土類金属の炭酸塩としては、例えば医薬用の炭酸マグネシウムおよび炭酸カルシウムが挙げられる。本発明で用いられるアルカリ土類金属の炭酸塩としては、医薬用の例えば、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム等が挙げられる。

本発明で用いられる金属酸化物および金属水酸化物は、その1%（W/W）水溶液または1%（W/W）水懸濁液のpHが8.0以上を示すものが好ましく、金属酸化物としては、例えば、医薬用の酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム（ $2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ）、乾燥水酸化アルミニウムゲル（ $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（ $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ）等が挙げられる。特に、酸化マグネシウムが好適に使用できる。

酸化マグネシウムとしては、医療用として使用可能なもので、酸反応性にすぐれ、中和力のあるものが好適である。このような酸化マグネシウムとしては、通常の製造法で得られるものや市販品が使用できるが、低温で焼成されたいわゆる軽焼マグネシアが好ましい。約500~約1000℃の温度で焼成されたものが一般に好ましく、とりわけ中和力の点から、約600~約900℃で焼成したもの、最も好ましくは800℃程度で焼成されたものがよい。このような酸化マグネシウムのなかでも、胃で製剤が崩壊し、酸に不安定な活性成分が放出されるに先立ち環境を中和し、該活性成分の残存率を高める機能を奏する酸化マグネシウムが好適であるが、このような酸化マグネシウムとしては、一般にBET比表面積が10~50m<sup>2</sup>/g、好ましくは20~50m<sup>2</sup>/gをもつものが好ましい。

ここで、BET比表面積とは、チッソガス吸着法により測定する比表面積であり、一定の量の酸化マグネシウムの表面及びチッソガスが入っていく範囲内の細孔をも含めて、チッソガスの吸着した量により比表面積を測定する。

酸化マグネシウムとしては、例えば、市販されている重質酸化マグネシウム（協和化学工業（株）製）、重質酸化マグネシウム（富田）、重質N酸化マグネシウム（協和化学工業（株）製）、軽質酸化マグネシウム（協和化学工業（株）製）等が挙げられる。とりわけ重質N酸化マグネシウム（協和化学工業（株）製）等が好ましい。

金属水酸化物としては、例えば、医薬用の水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト（ $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ）、水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸マグネシウムと炭酸カルシウムの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムの共沈物が挙げられる。これらのうちとりわけ水酸化マグネシウムが製剤の崩壊性や溶出性の点で好ましい。アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物は単独で用いても、またこれらから選ばれる2種類以上を組み合わせ用いても良い。また所望により更に、水溶性の高い塩基性添加物を併用してもよい。

金属酸化物、金属水酸化物の中には、製造時に製剤機器の表面を研磨し、錠剤の表面を全体的あるいは部分的に黒くすることや黒い点や線、面とすることがある。また、製錠時の杵に付着することも確認されている。これらの物性は、製造性を著しく損なうものであるため、研磨性、杵付着性を有する金属酸化物、金属水酸化物を選択する場合、このような特性を持たないアルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物あるいは金属水酸化物とを組み合わせ用いるか、さらには、医薬品として使用可能な下記に示す添加剤（賦形剤、結合剤、崩壊剤等）とともに湿式あるいは乾式造粒を行うことにより、研磨作用や杵付着性を抑制することができる。

特にPPI製剤の場合、これらの主薬との配合性および溶出性、崩壊性等の点で、とりわけ炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム単独あるいは炭酸カルシウムと水酸化マグネシウムまたは酸化マグネシウムとの二者併用、あるいは炭酸カルシウムと水酸化マグネシウム及び酸化マグネシウムとの三者併用等が好ましい。

これらのアルカリ土類金属の炭酸塩および／または金属酸化物および／または金属水酸化物は、活性成分の実質的な部分が胃酸に曝されて不安定化するのを防ぐために、胃内で速やかに胃酸を中和する量で配合される。個々のアルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物、金属水酸化物の胃酸中和能力にもよるが、通常、酸に不安定な活性成分1重量部に対し、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物、金属水酸化物およびこれらの組み合わせ（以下総称して塩基性添加物と記することがある）を約0.05～2000重量部、好ましくは、約0.1～1000重量部、さらに好ましくは、約0.1～800重量部配合される。例えば、ベンツイミダゾール系化合物1重量部に対し0.1～1500重量部、好ましくは0.5～800重量部、さらに好ましくは0.1～400重量部配合される。活性成分がベンツイミダゾール系化合物の場合、投薬開始と共に、通常、胃中のpHが上がっていくが、好ましくは、通常のpH範囲の胃において、投与後約60分以内、さらに好ましくは約40以内に、pHを3以上に上昇させる量で配合される。

#### 【0015】

本発明においては、必要により、これらのアルカリ土類金属の炭酸塩および／または金属酸化物および／または金属水酸化物に加えて水溶性の高い塩基性添加物から選ばれる少なくとも1種の成分を配合してもよい。水溶性の高い塩基性添加物としては、トロメタモール、コハク酸二ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二カルシウム、L-アルギニン等の制酸作用を有する医薬用添加物が挙げられる。これらも単独で用いても、また2種以上を組み合わせ用いてもよい。

これらも、活性成分の実質的な部分が胃酸に曝されて不安定化するのを防ぐために、胃内で速やかに胃酸を中和する量で配合され、個々の添加物の胃酸中和能力にもよるが、酸に不安定な活性成分1重量部に対し、金属酸化物、金属水酸化物との合計で、約0.05～2000重量部、好ましくは約0.1～1200重量部、さらに好ましくは約0.1～

800重量部配合される。通常、ベンツイミダゾール系化合物1重量部に対しては、中和剤の合計で0.1~1800重量部、好ましくは0.5~1000重量部、さらに好ましくは1~800重量部配合される。好ましくは、通常のpH範囲にある胃において、投与後約60分以内に、さらに好ましくは約40分以内にpHを3以上に上昇させる量で配合される。

#### 【0016】

本発明のチュアブル錠剤は、さらに製剤化を行うための賦形剤（例えば、ぶどう糖、果糖、乳糖、蔗糖、D-マンニトール、エリスリトール、マルチトール、トレハロース、ソルビトール、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、結晶セルロース（microcrystalline cellulose）、無水ケイ酸、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなど）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、部分 $\alpha$ 化デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、アルギン酸ナトリウム、プルラン、アラビアゴム末、ゼラチンなど）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチなど）、矯味剤（例えば、クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸、リンゴ酸、グリチルリチン二カリウム、グルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸ナトリウムなど）、甘味剤（例えば、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ソーマチン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウムなど）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、香料（例えば、レモン油、オレンジ油、メントール、はっか油など）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールなど）、着色剤（例えば、食用黄色5号、食用青色2号、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄など）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸ナトリウム、L-アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウムなど）などの添加剤を用いることができる。

これらに用いられる原料の粒子径については特に制限がないが、製造性の観点から500 $\mu$ m以下の粒子が好ましい。

#### 【0017】

本願発明のチュアブル錠は、酸に不安定な活性成分のより安定化を図るため、酸に不安定な活性成分と、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも1種の塩基性物質を含有する群と、酸に不安定な活性成分を含有せず、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも1種の成分を含有する群とに群分けされたチュアブル錠にしてもよい。より具体的には、酸に不安定な活性成分と、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも1種の塩基性物質を必要により他の賦形剤等の成分とともに造粒し、一方、酸に不安定な活性成分を含まない、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも1種の成分と他の賦形剤等の成分とで造粒し、これらを常法により混合した製剤にしてもよく、また活性成分とアルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物等塩基性添加物と必要によりその他の賦形剤等を含有する層と活性成分を含まずアルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物等塩基性添加物と必要によりその他の賦形剤等のみを含有する層とに分けて重ねた製剤にしてもよい。

本発明のチュアブル錠である固形製剤を製造する方法は自体公知の方法でよく、例えば、ベンツイミダゾール系化合物、アルカリ土類金属の炭酸塩および/または金属酸化物および/または金属水酸化物、必要により水溶性が高く制酸作用を有する塩基性添加物、賦形剤さらには結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤、甘味剤、着色剤、香料等を適量を組み合わせ、直接圧縮する方法によりチュアブル錠とする。あるいは、湿式造粒法によりチュアブル錠用の顆粒を得ることが好ましい。

ここで湿式造粒法とは、例えばベンツイミダゾール系化合物、アルカリ土類金属の炭酸

塩および／または金属酸化物および／または金属水酸化物と賦形剤等との混合物を、結合剤を分散あるいは溶解した液を用いて造粒し、その後乾燥等により造粒末を得る方法であり、造粒機構としては、押出し、流動、転動、遠心、攪拌、噴霧などのいずれの方法を用いてもよい。この造粒末に、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤、甘味剤、香料、着色剤等を適当量組み合わせ、圧縮により、チュワブル錠を得る。

また、例えばペンツイミダゾール系化合物、アルカリ土類金属の炭酸塩および／または金属酸化物および／または金属水酸化物と賦形剤等との混合物を、結合剤を分散あるいは溶解した液を用いて造粒した活性成分を含む群と、アルカリ土類金属の炭酸塩および／または金属酸化物および／または金属水酸化物および／または水溶性の高い塩基性添加物さらには賦形剤等との混合物を、結合剤を分散あるいは溶解した液を用いて造粒した活性成分を含まない群を製し、これらに崩壊剤、滑沢剤、矯味剤、甘味剤、香料、着色剤等を適当量組み合わせ、圧縮によりチュワブル錠を得る。さらに、例えば、ペンツイミダゾール系化合物を含む群に崩壊剤、滑沢剤、矯味剤、甘味剤、香料、着色剤等を適当量組み合わせた層と活性成分を含まない群に崩壊剤、滑沢剤、矯味剤、甘味剤、香料、着色剤等を適当量組み合わせた層を圧縮することにより積層のチュワブル錠を得る。

#### 【0018】

なお、群分けして製剤化するに際し、活性成分を含有する群に結合力を有する添加剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、部分 $\alpha$ 化デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、アルギン酸ナトリウム、プルラン、アラビアゴム末、ゼラチン、ポリエチレンオキサイド、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸トリメチルアンモニウムエチルコポリマー等）を配合し、溶出を遅らせることも可能である。また、活性成分を含有する群をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチルセルロース、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、メタクリル酸ポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートサクシネート等からなる成分で被覆して溶出を遅らせることも可能である。

#### 【0019】

本発明の固形製剤は噛み砕いて経口投与することができる。また噛み砕くことなく口腔内の唾液で崩壊させ、飲み込むこともできる。

なお、本発明の固形製剤において、活性成分が、例えば、ランソプラゾールやその光学活性体等、式（I）で表されるペンツイミダゾール系化合物である場合、これらの化合物は優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクター・ピロリ作用等を有し、また、毒性は低いので、医薬として有用である。この場合、本発明の固形製剤は、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど）において、消化性潰瘍（例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、 Zollinger-Ellison 症候群等）、胃炎、GERD（Gastroesophageal Reflux Diseases；逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症（Symptomatic GERD）等）、NUD（Non Ulcer Dyspepsia）、胃癌（インターロイキン-1の遺伝子多形によるインターロイキン-1 $\beta$ の産生促進に伴う胃癌を含む）、胃MALTリンパ腫等の治療および予防、ヘリコバクター・ピロリ除菌、消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍および出血性胃炎による上部消化管出血の抑制、侵襲ストレス（手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス）による上部消化管出血の抑制、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍の治療および予防；手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍の治療および予防などを目的として経口投与できる。ヘリコバクター・ピロリ除菌のためには、本発明の固形製剤と、ペニシリン系抗生物質（例えば、アモキシシリン等）およびエリスロマイシン系抗生物質（例えば

、クラリスロマイシン等)とを併用して用いるのが好ましい。

本願発明製剤はとりわけ、GERD (Symptomatic GERDや逆流性食道炎等)の治療や予防剤に好適に適用される。本願発明のチュアブル錠はとりわけ小児や老人にも、噛むことができる限り、好適に用いられる。

1日の投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、投与の時期、間隔、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、例えば、抗潰瘍剤として、成人(60kg)に対し、経口的に投与する場合、有効成分として約0.5~1500mg/日、好ましくは約5~150mg/日である。これらベンツイミダゾール系化合物含有製剤は、1日1回または2~3回に分けて投与してもよい。

#### 【0020】

以下、実施例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0021】

##### 実施例1

ランソプラゾール90g、炭酸カルシウム2250g、D-マンニトール732g、アスパルテーム72gを流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース144gを精製水2256gに溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して3108gの造粒末を得た。

造粒末2959.2g、結晶セルロース(セオラスKG-801)324g、クロスボビドン162g、ステアリン酸マグネシウム64.8gを袋混合し、混合末を得た。ロータリー式打錠機を用いて1錠1300mgを16mmφ隅角平面の杵で製錠した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

#### 【0022】

##### 実施例2

##### 活性成分を含む群の製造

ランソプラゾール150g、炭酸カルシウム1875g、D-マンニトール635gを流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース120gを精製水1880gに溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して2695gの造粒末を得た。

##### 活性成分を含まない群の製造

水酸化マグネシウム1450g、D-マンニトール853.2g、アスパルテーム96g、クロスボビドン64.8gを流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース96gを精製水1504gに溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して2503gの造粒末を得た。

活性成分を含む群1668g、活性成分を含まない群1920g、結晶セルロース(セオラスKG-801)360g、クロスボビドン180g、ステアリン酸マグネシウム72gを袋混合し、混合末を得た。ロータリー式打錠機を用いて1錠1400mgを17mmφ隅角平面の杵で製錠した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

#### 【0023】

##### 実施例3

##### 活性成分を含む群の製造

ランソプラゾール30g、炭酸カルシウム750g、D-マンニトール284gを流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース48gを精製水752gに溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して1066gの造粒末を得た。

##### 活性成分を含まない群の製造

水酸化マグネシウム725g、D-マンニトール426.6g、アスパルテーム48g、クロスボビドン32.4gを流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース48gを精製水752gに溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して1161gの造粒末を得た。

活性成分を含む群834g、活性成分を含まない群960g、結晶セルロース(セオラスKG-801)180g、クロスボビドン90g、ステアリン酸マグネシウム36gを

袋混合し、混合末を得た。ロータリー式打錠機を用いて1錠1400mgを17mmΦ隅角平面の杵で製錠した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

#### 【0024】

##### 実施例 4

##### 活性成分を含む群の製造

ランソプラゾール60g、炭酸カルシウム750g、D-マンニトール254gを流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース48gを精製水752gに溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して1070.5gの造粒末を得た。

##### 活性成分を含まない群の製造

水酸化マグネシウム435g、D-マンニトール716.6g、アスパルテーム48g、クロスポビドン32.4gを流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース48gを精製水752gに溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して1245.4gの造粒末を得た。

活性成分を含む群834g、活性成分を含まない群960g、結晶セルロース（セオラスKG-801）180g、クロスポビドン90g、ステアリン酸マグネシウム36gを袋混合し、混合末を得た。ロータリー式打錠機を用いて1錠1400mgを17mmΦ隅角平面の杵で製錠した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

#### 【0025】

##### 実施例 5

##### 活性成分を含む群の製造

ランソプラゾール75g、炭酸カルシウム937.5g、D-マンニトール317.5gを流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース60gを精製水940gに溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して1306gの造粒末を得た。

##### 活性成分を含まない群の製造

酸化マグネシウム300g、D-マンニトール651.6g、アスパルテーム48g、クロスポビドン32.4gを流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース48gを精製水752gに溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して1053gの造粒末を得た。

活性成分を含む群333.6g、活性成分を含まない群324g、結晶セルロース（セオラスKG-801）72g、クロスポビドン36g、ステアリン酸マグネシウム14.4gを袋混合し、混合末を得た。ロータリー式打錠機を用いて1錠1300mgを16mmΦ隅角平面の杵で製錠した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

#### 【0026】

##### 実施例 6

##### 活性成分を含む群の製造

ランソプラゾール75g、炭酸カルシウム937.5g、D-マンニトール317.5gを流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース60gを精製水940gに溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して1306gの造粒末を得た。

##### 活性成分を含まない群の製造

酸化マグネシウム400g、水酸化マグネシウム145g、D-マンニトール406.6g、アスパルテーム48g、クロスポビドン32.4gを流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース48gを精製水752gに溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して1027gの造粒末を得た。

活性成分を含む群333.6g、活性成分を含まない群324g、結晶セルロース（セオラスKG-801）72g、クロスポビドン36g、ステアリン酸マグネシウム14.4gを袋混合し、混合末を得た。ロータリー式打錠機を用いて1錠1300mgを16mmΦ隅角平面の杵で製錠した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

#### 【0027】

##### 試験例

実施例2, 3, 4, 5および6で得られた錠剤を、ガラス瓶に入れた後、60℃で2週



間保存した。保存後の錠剤についてランソプラゾールの残存率を液体クロマトグラフィーで測定した。

## ランソプラゾールの残存率 (%)

実施例 2	1 0 2
実施例 3	9 6
実施例 4	9 8
実施例 5	1 0 0
実施例 6	9 7

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 ベンズイミダゾール系化合物、イミダゾピリジン系化合物等の P P I のような酸に不安定な活性成分を含有し、胃内の酸を速やかに中和させることのできる固形製剤であって、活性成分の速やかな薬理効果を発現し、小児、高齢者でも服用しやすい固形製剤を提供すること。

【解決手段】 酸に不安定な活性成分と、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも 1 種の成分を含有するチュアブル錠、とりわけ腸溶性被覆を施していないチュアブル錠。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 7 8 4 7 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 2 9 3 4 ]

1. 変更年月日 1 9 9 2 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏 名

武田薬品工業株式会社